

4. Govdi A. I., Danilkina N. A., Ponomarev A. V. et al. // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. P. 1925–1940.

*\* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-73-10077.*

УДК 54.057+576.08

**В. В. Гришко**

*Институт технической химии УрО РАН,  
614013, Россия, г. Пермь, ул. Ак. Королева, 3,  
grishvic@gmail.com*

## **ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРИТЕРПЕНОИДЫ В ПРЕОДОЛЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК\***

**Ключевые слова:** тритерпеноиды, бетулин, цитотоксичность, Р-гликопротеин.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) развивается как защитная реакция опухолевых клеток в ответ на воздействие лекарственных препаратов и относится к одной из основных проблем современной химиотерапии рака. При развитии МЛУ опухолевые клетки теряют чувствительность к традиционной моно- и полихимиотерапии, что приводит к прогрессии злокачественного новообразования. Один из механизмов развития МЛУ включает сверхэкспрессию белков семейства АВС-транспортеров, ответственных за выброс чужеродных для клетки соединений. Наиболее значимый эффлюкс-транспортер – Р-гликопротеин (Р-gp) – способен транспортировать из клетки широкий спектр лекарственных препаратов. На фоне многофакторного характера Рgp-зависимой МЛУ раковых клеток, в том числе ассоциированной с ингибированием каспазо-зависимых форм апоптоза (апоптоз, или программируемая смерть, – характерный признак нормальных клеток), привлекают внимание цитотоксичные соединения, включая пентациклические тритерпеноиды и их полусинтетические производные, которые сочетают способность к индукции апоптоза со способностью ингибировать Рgp-функции опухолевых клеток.

В лаборатории биологически активных соединений ИТХ УрО РАН на основе доступного пентациклического тритерпеноида бетулина разработаны

методы синтеза новых тритерпеновых производных с модифицированным циклом А, включая функционализированные цианозамещенные тритерпеноиды с фрагментированной C1-C3, C1-C10, C2-C3 или C3-C4 связью; производные с цикл-А-конденсированным или C3 гетероциклическим фрагментом; тритерпеноиды с пятичленным циклом А и «стероид-тритерпеновые» гибриды с фрагментами нитрил-диена, нитрил-гидроксикетона, нитрил-гидроксимины, нитрил-кетона или нитрил-енона в кольце А (рисунок). По результатам биоскрининга среди синтезированных соединений отобраны тритерпеноиды с выраженными цитотоксическими свойствами в отношении широкого спектра культур опухолевых клеток и при этом малотоксичные в отношении нераковых клеток.

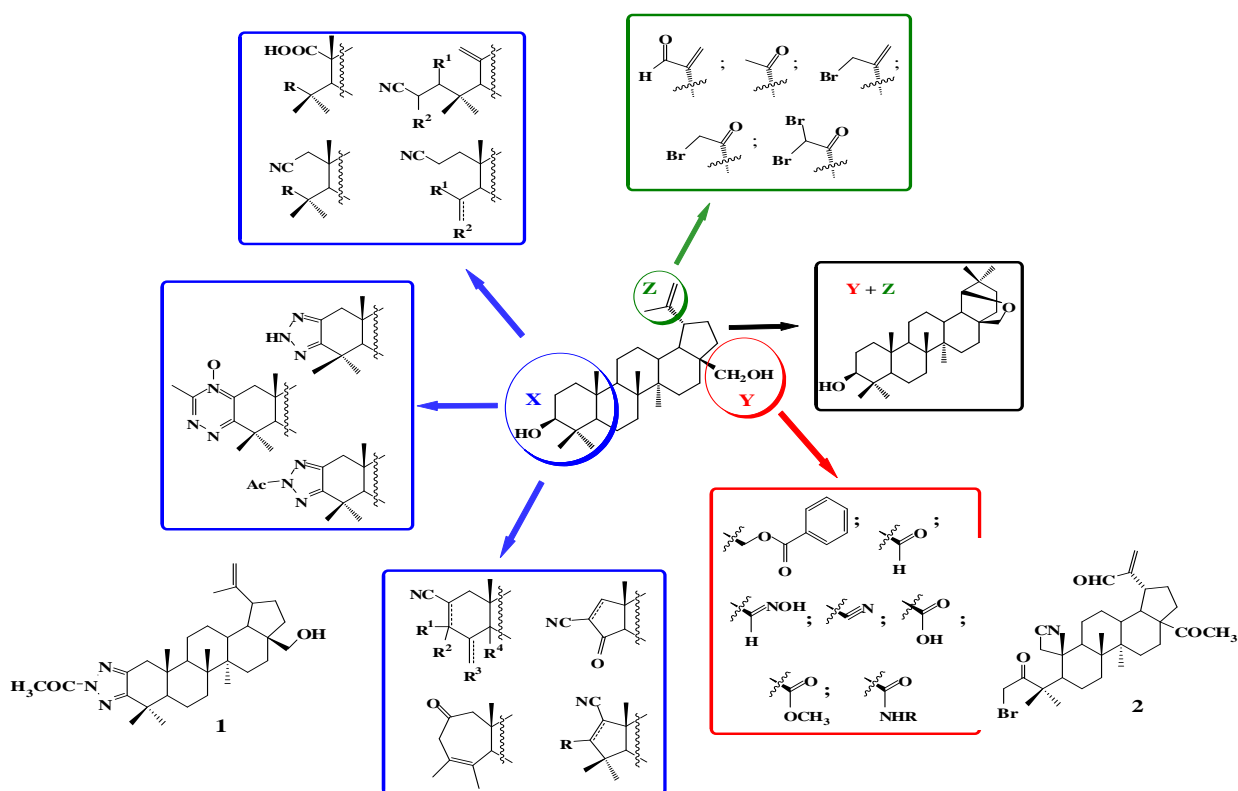


Рисунок. Сайты модификации тритерпеноида бетулина и синтезированные на его основе цитотоксические соединения-лидеры 1, 2

Для соединений-лидеров – ацетилтриазола **1** и бромметилкетона **2** – экспериментально подтвержден механизм цитотоксического действия ( $IC_{50}$  0,8-14,0 мкМ), обусловленный индукцией апоптоза раковых клеток по внутреннему (ацетилтриазол **1**) или внешнему (бромметилкетон **2**) пути с активацией каспаз 8, 3/7 [1, 2]. Установлено, что соединения **1, 2** усиливают действие препарата доксорубицин в отношении резистентных к химиотерапевтическим препаратам вариантов опухолевых клеток за счет ингибирования транспортных функций и, кроме того, подавляют экспрессию *MDR1* гена, ответственного за синтез Р-гр.

### Список литературы

1. Grishko V. V., Tolmacheva I. A., Nebogatikov V. O. et al. Preparation of novel ring-A fused azole derivatives of betulin and evaluation of their cytotoxicity // Eur. J. Med. Chem. 2017. P. 629–639.
2. Konysheva A. V., Nebogatikov V. O., Tolmacheva I. A. et al. Synthesis of cytotoxically active derivatives based on alkylated 2,3-seco-triterpenoids // Eur. J. Med. Chem. 2017. P. 74–83.

\* Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 16-03-00865, 16-53-0002917).

УДК 547.527

С. Л. Деев<sup>1</sup>, Т. С. Шестакова<sup>1</sup>, Е. С. Шеина<sup>1</sup>,  
О. С. Ельцов<sup>1</sup>, В. Н. Чарушин<sup>1, 2</sup>, О. Н. Чупахин<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Уральский федеральный университет  
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19,  
deevsl@yandex.ru,

<sup>2</sup>Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,  
620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

## ИЗУЧЕНИЕ КОЛЬЧАТО-ЦЕПНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ АЗОЛОАЗИНОВ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА КОНСТАНТ СПИН-СПИНОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ $^{15}\text{N}$ - $^{15}\text{N}$ И $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$ \*

**Ключевые слова:** азолазины, стабильные изотопы, константы спин-спинового взаимодействия.

Кольчато-цепные превращения – один из типов трансформаций, который оказывает значительное влияние на химическое поведение гетероциклов [1–3]. Данное специфическое свойство отличает химию гетероаренов от химии аренов, где кольчато-цепные превращения отсутствуют. В то же время эти трансформации необходимо учитывать при анализе путей химических реакций и установлении структур образующихся продуктов.

Введение стабильных изотопов  $^{15}\text{N}$  и  $^{13}\text{C}$  в различные положения азолазинов приводит к появлению дополнительных констант спин-спинового взаимодействия  $^{15}\text{N}$ - $^{15}\text{N}$  и  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  в 1D  $^{15}\text{N}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах. Эти характеристики расширяют возможности ЯМР-спектроскопии в структурных исследованиях гетероциклических соединений.